Untersuchungen zu Pathogenese und Therapie des Membransyndroms der Früh- und Neugeborenen

Messungen zum pulmonal-vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat. Verlaufsbeobachtungen unter Rheomacrodex.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans-Günter Waiblinger

Saarbrücken

1970

Aus der Landeskinderklinik Neunkirchen - Kohlhof / Saar
Direktor : Prof. Dr. med. J. B. Mayer

Untersuchungen zu Pathogenese und Therapie des Membransyndroms der Früh- und Neugeborenen.

(Messungen zum pulmonal- vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat; Verlaufsbeobachtungen unter Rheomacrodex.)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Hans- Günter Waiblinger

geb. am 1.6.1935 in Stuttgart

Dekan: Prof. Dr. G. Dhom

Referent: Prof. Dr. U. Keuth

Promotionsdatum: 6.I.1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	2
II.	Untersuchungen mit Rheomacrodex	7
	1. Problem und Methodik (1. Serie)	7
	2. Ergebnisse 1. Serie	9
	3. Besprechung 1. Serie	16
	4. Problem und Methodik (2. Serie)	17
	5. Ergebnisse 2. Serie	18
	6. Abschließende Besprechung	21
III.	Untersuchungen zum pulmonal-vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat beim Membransyndrom (und Aspirationssyndrom)	26
	1. Methodik	26
	2. Ergebnisse	34
	3. Besprechung	34
	4. Serie mit neonatalem Aspirationssyndrom	40
IV.	Zusammenfassung	45
V.	Literatur	47

I. Einleitung und Fragestellung

Das Membransyndrom (idiopathisches Atemnotsyndrom, idiopathic RDS) ist die häufigste neonatale Erkrankung bei Frühgeborenen, eine der wichtigsten der Neugeborenenperiode überhaupt, sowohl nach Häufigkeit als auch nach Schwere.

Folgende Symptome charakterisieren das Vollbild : schwere Tachy- und Dyspnoe mit Cyanose, inspiratorischen Einziehungen (jugulär, intercostal, epigastrisch) und exspiratorischem Stöhnen. Bei besonders unreifen Frühgeborenen oder schwer geschädigten Neugeborenen kann das Atemzentrum den erschwerten Gasaustausch in der Lunge nicht mehr durch hohe Tachypnoe kompensieren; die Atemfrequenz ist dann trotz ausgeprägtem Sauerstoffmangel und erheblicher Acidose mit allen ihren Folgen scheinbar normal, oder die Kinder sind bradypnoisch. In diesem Falle sprechen wir von deprimiertem Membransyndrom (Keuth, 1965).

Im Röntgenbild der Lungen ist die feine, reticulogranuläre Zeichnung typisch.

Die Letalität, früher 5o%, bei schweren Fällen 75%, liegt heute dank zweckmäßiger Behandlung um 25%, bei schweren Fällen bei 33% (Keuth, 1967).

Die Vorgeschichte ist typisch : stets geht eine intrauterin- intranatale asphyktische Belastung voraus. Und tatsächlich spielen in der kausalen Genese Asphyxie-

definiert als Hypoxie und Acidose - und Unreife - eine Sammelbezeichnung verschiedener anatomischer und funktioneller Defizite - die größte Rolle.

Innerhalb der anschließenden pathogenetischen Kette spielt die schwere pulmonale Zirkulationsstörung (Konstriktion, später Parese und Paralyse mit Rückgang der effektiven kapillären Perfusion, Prästase, Stase, intrapulmonaler Rechts- Links- Shunt) eine bedeutende Rolle. Sie ist unmittelbare Folge der Asphyxie und geht der respiratorischen Verteilungsstörung (Atelektasen) und Extravasatbildung (Membranen) voraus. Es ist noch nicht geklärt, ob im Rahmen dieser Perfusionsstörung eventuell auch ein sludge- Phänomen - früher oder später - eine Rolle spielt.

Die folgende chronische und chronisch- progrediente Asphyxie, d.h. protrahierte Hypoxie und gemischte Acidose, ist der Knotenpunkt zahlreicher Circuli vitiosi, die das Krankheitsbild nicht nur unterhalten, sondern auch komplizieren; so wird insbesondere mit fortschreitender Perfusionsstörung und auch nachfolgender respiratorischer Verteilungsstörung (Atelektasen) die chronische Asphyxie verstärkt, bis schließlich acidotische Enzymblockaden den Tod herbeiführen (Keuth 1968 b).

Frühzeitige Behandlung soll den Circulus vitiosus (Schema bei Keuth 1968 b) durchbrechen. Diese ergibt sich zwangslos aus dem, was über die Pathogenese gesagt wurde : Bekämpfung der Hypoxie und der - meist gemisch-

ten - Acidose durch erhöhtes Sauerstoffangebot (über die notwendige Konzentration soll hier nicht gesprochen werden), sowie frühzeitige und ausreichende Zufuhr von Puffer als Injektion oder/ und Infusion.

Welche Puffer stehen zur Verfügung ? Natriumbicarbonat und Trispuffer. Lactat kommt aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht (Keuth 1967, Keuth 1965). Wir verwenden ausschließlich, d.h. zum Ausgleich der metabolischen und respiratorischen Acidosekomponente, Natriumbicarbonat; es ist im Gegensatz zu Trispuffer gefahrlos - d.h. die 1- molare, unverdünnte Lösung kann zur Behebung gefährlicher Acidose initial, notfalls sogar rasch (2- 3 Minuten) und hochdosiert injiziert werden - und kann auch blind, d.h. ohne fortlaufende Kontrolle der Blutgaswerte, rein nach klinischem Verlauf, angewandt werden (Keuth 1967/ 1968 a).

Als Sofortinjektion zur Behebung schwerer respiratorischer und metabolischer Acidosen dient die unverdünnte 8, 4%ige = 1- molare Lösung; mit 150 meq/l Natriumbicarbonat in 10%iger Glucoselösung wird in der Regel die Pufferbehandlung als Infusion fortgesetzt (Keuth 1967).

Gegen Natriumbicarbonat wurden mehrere theoretische Argumente angeführt, die aber in der Mehrzahl widerlegt sind (Wenner und Braun, Kabus et al., Keuth 1967, Keuth 1968 a). Die Behauptung, nur Trispuffer verbessere die gestörte effektive Lungendurchblutung beim Membransyndrom, schien durch eine neuere experimentelle Arbeit über

Trispuffer weiter untermauert (Gupta et al.).

Entsprechend unserer Vorstellung über die Pathogenese des Membransyndroms mit der zentralen Stellung der postasphyktischen Perfusionsstörung, ist nicht einzusehen, warum nur Trispuffer diesen Effekt haben soll und andere Puffer nicht; vorausgesetzt, daß diese nicht zu spät, d.h. dann gegeben werden, wenn die Gefäße noch nicht irreversibel paralytisch sind, genauso wie übrigens frühe und hochdosierte Sauerstoffbehandlung (Russell and Cotton, sowie Sinclair et al.).

Einzelfälle von arteriellem Soforteffekt nach Natriumbicarbonat wurden tatsächlich publiziert und erwähnt, jedoch nicht genügend beachtet, bezw. in ihrer Bedeutung verkannt (Adamsons et al., Chu et al., Keuth 1967).

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Russell and Cotton befaßte sich dann etwas ausführlicher mit dieser Frage; sie hat jedoch den Nachteil, daß ausreichende Kontrollen (in Form von gesichertem steady state vor Bicarbonatgabe oder in Form von Kontrollgruppen) fehlen. Auch der Nachweis der unmittelbaren, schlagartigen Wirkung fehlt, vielmehr stehen nur Messungen 13- 6o Minuten nach Bicarbonat zur Verfügung.

In den vorliegenden Untersuchungsreihen soll

1. die schlagartige positive Beeinflussung der pulmonalen Zirkulationsstörung des Membransyndroms exakt (steady state der Vorwerte !) und dicht (enge Meßabstände) belegt werden,
2. damit ebenso die Unspezifität von Trispuffer wie die Zentralstellung der Perfusionsstörung im Rahmen der Pathogenese des Membransyndroms demonstriert werden,

3. letztere auch anhand von Parallelversuchen bei Aspirationssyndrom der Neugeborenen als typisch und bedeutend für das Membransyndrom herausgestellt werden,
4. schließlich auf der Basis der obengenannten sludge-Theorie frühtherapeutische Versuche mit Rheomacrodex-infusionen angestellt werden.

II. Untersuchungen mit Rheomacrodex

1. Problem und Methodik (1. Serie).

In einer ersten Untersuchungsserie von 12 Früh- und Neugeborenen sollte ein Beitrag zum noch offenen sludge-Problem im Rahmen des Membransyndroms geleistet werden. Wir untersuchten, ob mit Rheomacrodex, einem niedermolekularen Dextranpräparat (Molekulargewicht um 4o ooo), möglichst frühzeitig angewandt, durch Verbesserung der Fließeigenschaften (Lang; Gruber u. Burri) des Blutes dieses mögliche Schockgeschehen zu beeinflussen sei und beobachteten, ob der Zustand der Kinder innerhalb weniger Stunden gebessert werden konnte oder ob eventuell Spätkomplikationen verhindert werden könnten. Die Eignung zur "Initialtherapie" bei schockierten Neugeborenen, nicht zuletzt wegen seiner den Erwachsenen entsprechenden Ausscheidungsbedingungen, wird in einer neuen Arbeit betont (Emmrich et al.).

Die Früh- und Neugeborenen wurden von auswärtigen Entbindungsanstalten eingewiesen und hatten bis zur Aufnahme bezw. unter unseren Augen ein Membransyndrom entwickelt.

Die Diagnose "Membransyndrom" wurde wie folgt gestellt : Anamnese (oft nicht zuverlässig) : stets Asphyxie vorausgehend (intrauterin, intranatal, postnatal). Die Noten nach Apgar wurden unter 6- 7 angegeben. Klinisch : Cyanose, Dyspnoe mit inspiratorischen Einziehungen und exspiratorischem Stöhnen, Tachy- oder (in weit fortgeschrittenen Fällen) Bradypnoe. Röntgenologisch : retikulogranuläre Zeichnung.

Messung der Blutgaswerte mit Methode und Apparat nach Astrup. Die Fälle, sofort bei Aufnahme als Membransyndrom erkannt, wurden röntgenologisch, u.U. durch Sektion gesichert.

Der Gang der Untersuchung war folgender : die Kinder lagen unbekleidet im Inkubator. Durch Hauttemperatursonde wurde die Hauttemperatur konstant gehalten. Feuchtigkeit und Sauerstoffangebot, letzteres auf Grund des kindlichen Zustandes willkürlich gewählt, wurden konstant gehalten. Unmittelbar nach der stationären Aufnahme wurde ein Katheter in die Nabelvene gelegt. An klinischen Daten wurden festgehalten : Atemfrequenz, Cyanose, inspiratorische Einziehungen, exspiratorisches Stöhnen, Hauttemperatur, Bewegungen. An Blutgaswerten wurden gemessen : pH, Basenüberschuß in meq/l (BE), pCO_2 in mm Hg (Methode nach Astrup et al.).

Sechs Kinder, fünf davon bei Untersuchungsbeginn zwischen 45 Minuten und 3 1/2 Stunden, eines 1 1/2 Tage alt, wurden zunächst auf folgende Weise untersucht : nach klinischer und blutgasanalytischer Sicherung des steady state oder Erkennen einer Verschlechterungstendenz wurden als Erstinjektion 10 ml/kg Körpergewicht NaCl- freies Rheomacrodex (x) plus 10%ige Glucoselösung injiziert; die Menge der Glucoselösung wurde wie folgt berechnet :
BE x kg x 0,5 = ml Glucose, und zwar, um einen Vergleich der Rheomacrodexfälle mit anderen, nach unserer damaligen

---

(x) Zusammensetzung der käuflichen Lösung Rheomacrodex 10% : Lösung von niedermolekularem Dextran 50,0 g in physiol. Kochsalzlösung bis zu 500,0 ml.

Routinevorschrift puffertherapierten Fällen zuzulassen. Normalerweise dient diese Formel der Berechnung der notwendigen Menge $NaHCO_3$.

Die anschließende Dauertropfinfusion enthielt NaCl- freies Rheomacrodex und 1o%ige Glucoselösung zu gleichen Teilen. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 3 ml/kg/Std, analog der Infusionsgeschwindigkeit unserer Pufferroutinefälle. Verwendet wurde die Rollerpumpe nach Holter.

Ein Fall (K.P.), da bei Aufnahme schon 1 1/2 Tage alt, erhielt als Injektion neben Rheomacrodex $NaHCO_3$ an Stelle von 1o%iger Glucose. Auch die anschließende Dauertropfinfusion war mit Natriumbicarbonat versetzt : ein Teil NaCl- freies Rheomacrodex und ein Teil 1o%ige Glucoselösung mit 15o meq/l $NaHCO_3$.

2. Ergebnisse 1. Serie

Daten, Meßwerte und klinische Verläufe der 6 Kinder dieser 1. Serie sind in folgenden Tabellen 1- 6 wiedergegeben:

Tabelle 1

Name: J.C. Diagnose: extreme Unreife, Membransyndrom, zentrale Atemstörung! Lfd.Nr. 1

Geschl.: W. Geb.-Gew.: 81o g

Alter bei Untersuchungsbeginn: 1 1/2 Stunden O_2-Angebot: 75 %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
1 1/2 Std.	7,285	54,5	+ o,5	Konakion	erst Erholung, dann insp. Einz
6 1/4 Stunden 8,1 ml Rheomacrodex (Injekt.) + Dauertropf					
6 1/2 Std.	7,4o5	33	- 3	Antibiotica	klinisch unverän rosig, aber Einz
24 1/2 Std.	7,575	51	+ 2		
27 1/2 Std	7,33	55	- o,2		unverändert
3o 1/2 Std.	7,46	58	+ 7	1 ml Calci-stin	tetanisch
34 Std.	7,38	37	- 2,5		
47 1/2 Std.	7,35	37	- 4,5		unverändert
54 1/2 Std.	7,215	44	-1o,5		Verschlechterung
62 1/4 Stunden 8 ml $NaHCO_3$ + Dauertropf (unverändert)					
63 Std.	7,37	5o	+ 1		nach $NaHCO_3$ klin
95 1/2 Std.	7,415	67	+ 8		Besserung zeitweilig klein
1o3 1/2 Std.	7,41	77	+11		Cyanoseanfälle
121 1/2 Std.	7,44	46	+ 5,5		
143 1/2 Std.	7,11	94	- 5,3	Micoren	Cyanoseanfälle (6,4 mg%
145 1/4 Stunden 5 ml $NaHCO_3$ + Dauertropf (unverändert)					
145 1/2 Std.	7,45	94	- 4,5		klin. besser nach Apnoe
151 1/2 Std.	7,16		-15,5		

Tod in der Apnoe

Tabelle 2

Name: M. P. Diagnose: leichtes Membransyndrom Lfd.Nr. 2

Geschl.: M. Geb.-Gew.:

Alter bei Untersuchungsbeginn: 1 1/4 Std. O_2-Angebot: 5o - 6o %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
1 1/4 Std.	7,3	44	- 6	Koagulantien Antibiotica	Stöhnt E. trotz Erbr. Tropf
3 Stunden 2o ml Rheomacrodex i.v. + Dauertropfinfusion					
5 Std.	7,38	34,5	- 4	3 ml Calcistin	Tetanisch noch Einzieh.
14 1/4 Std.	7,35	47	- 1,5		
38 1/4 Std.	7,27	89	- 3	3 ml Calcistin	Tetanisch
45 1/4 Std.	7,35	47	- 1		
48 1/4 Std.	7,33	44	- 3,5		Zieht noch sehr ein
54 1/4 Std.	7,46				
67 1/2 Std.	7,31	53	- 2		
72 1/2 Std.	7,28	5o	- 5		Verschlechterung
72 Stunden 25 Minuten 5 ml $NaHCO_3$ i.v. + Dauertropf					
72 3/4 Std.	7,36	43	- 1,5		
5 Tage	7,47	4o	+ 5		Gut erholt

Tabelle 3

Name: K.P. Diagnose: Membransyndrom (intracran.Blutung nachgewiesen) Lfd.Nr 3

Geschl.: W. Geb.-Gew.: 2.750 g

Alter bei Untersuchungsbeginn: 14 1/2 Std. (= stat.Aufnahme!)

O_2-Angebot: 48 - 68 %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
14 1/2 Std.	7,21	38	- 12,5	Koagulantien Antibiotica Complamin	klinisch so schlecht, dass $NaHCo_3$ usw.
15 1/4 Stunden 15.5 ml $NaHCo_3$ + 12,5 Rheomacrodex i.v. / Dauertropfinfusio					
16 1/2 Std.	7,41	82	+ 4		Tetanisch
17 Std.	7,38	44	o		
17 1/2 Std.	7,39	37,5	- 1,5		
19 1/2 Std.	7,4	63	+ 8		
21 1/2 Std.	7,33	71	+ 2		Verschlechtert
23 1/2 Std.	7,32	63	+ 2,5		
39 Std.	7,235	57	- 5,5		
44 Std.					Exitus in der Apnoe

Tabelle 4

Name: M. G. Diagnose: leichtes Membran-syndrom Lfd.Nr. 4

Geschl.: M. Geb.-Gew. 2.300 g

Alter bei Untersuchungsbeginn: 1 Stunde O_2 - Angebot: 52 - 54 %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
1 Std.	7,21	86	- 6	Koagulantien Antibiotica	
2 1/2 Stunden 11 ml Rheomacrodex i.v. + Dauertropf					
3 Std.	7,29	63	- 1,5		
3 1/2 Std.	7,295	61	o		
5 1/2 Std.	7,31	61	- 1		noch nicht erholt
6 Stunden 5 ml $NaHCO_3$					
8 1/2 Std.	7,4	53	+ 5		gebessert
25 Std.	7,375	50	+ 4		

lebt

Tabelle 5

Name: C II Diagnose: Membransyndrom, Geburtsanämie Lfd.Nr. 5

Geschl.: M Geb.Gew.: 2.15o g

Alter bei Untersuchungsbeginn: 3 /4 Std. O_2-Angebot: um 5o %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
3/4 Std.	6,92	74	- 19	Konakion Antibiotica	
1 1/2 Std. lo ml Rheomacrodex / Dauertropfinfusion					
2 Std.	7,14	59	- 11,5		
2 1/2 Std.	7,23	39,25	- 9,5		
3 Std.	7,26	36,o	- lo	Calcistin 3ml	Tetanisch
4 Std.	7,31	37,5	- 7		
5 Std.	7,34	36	- 6		
6 Std.	7,27	38	- 9 ,5		
8 Std.	7,36	33	- 6		
lo Std.	7,34	34,5	- 6		Gute Erholung

Tabelle 6

Name: K. M. Diagnose: Membransyndrom Lfd. Nr. 6

Geschl.: M. Geb.-Gew.: 2.5oo g

Alter bei Untersuchungsbeginn: 3 1/2 Std. O_2-Angebot: 28 - 47 %

Zeit = Alter in Stunden	pH	pCO_2	BE	sonstige Medikamente	Klinik
3 1/2 Std.	7,32	46	- 4		düsterrote Hautfarbe
4 1/2 Std. 12,5 ml Rheomacrodex i.v. / Dauertropf					
5 Std.	7,34	44	- 3		zieht insp. stark ein
5 1/2 Std.	7,375	43,5	- o,5		
6 Std.	7,39	35			
6 1/2 Std.	7,39	35,5	- 3		
7 Std.	7,38	36	- 3		
7 1/2 Std.	7,43o	33	o		Erholung
8 1/2 Std.	7,43	32	- 1,5		
1o 1/2 Std.	7,39	34,5	- 3		
19 Std.	7,38	34,5	- 4		

3. Besprechung 1. Serie

Fall 1 (J.C.) : das Kind, extrem unreif, zeigte zunächst ordentliche Anpassung. Rheomacrodex, im Alter von 1,2 Stunden als Injektion und Dauertropfinfusion gegeben, konnte eine Verschlechterung nicht verhindern. Die anschließende $NaHCO_3$- gabe hatte nur vorübergehenden Effekt.

Fall 2 (M.P.) : zeigte als mittelschwerer Fall Anpassung, wie sie bei derartigen Fällen auch spontan möglich ist. Am 4. und 5. Tag wurde wegen Verschlechterung der Werte $NaHCO_3$ notwendig. War unter laufender Rheomacrodexzufuhr der pH gesunken, konnte durch Natriumbicarbonat entscheidende Besserung erzielt werden. Dabei wurde- wie dies nach $NaHCO_3$ beim Membransyndrom die Regel ist- die unmittelbare, fast schlagartige Wirkung augenfällig : Verschwinden der Cyanose und Rötung der Haut.

Fall 3 (K.P.) : schwerster, zu spät eingewiesener Fall. Von Anfang an neben Rheomacrodex auch Natriumbicarbonat. Keine entscheidende Wirkung auf den Gesamtverlauf.

Fall 4 (M.G.) : Kein Rheomacrodexeffekt, Entscheidung durch Natriumbicarbonat.

Fall 5 (C.H) : Reiner Rheomacrodexfall. Trotz schlechtem Start- pH rasche Anpassung. Dieser günstige Verlauf darf nicht ohne weiteres dem Rheomacrodex zugeschrieben werden, da auch spontan (und zumal bei hohem O_2-Angebot) derartige Verläufe vorkommen.

Fall 6 (n.b.) : reiner Rheomacrodexfall. Gute Erholung. wegen schlechtem Start hohes Sauerstoffangebot notwendig- entscheidend? Oder spontan ? Doch Rheomacrodexeffekt?

Klinische Erholung und Änderung der pH- werte bei Fall 5 und 6 könnten einer Spontanerholung entsprechen, bezw. sind Folge der initialen hohen Sauerstoffzufuhr. Umgekehrt zeigen Fall 2 und 4, daß in schweren Fällen eine Entscheidung erst durch $NaHCO_3$ herbeigeführt werden konnte. Fall 3 läßt als schwerster überhaupt keine Rheomacrodexwirkung erkennen.

Eine augenfällige, durch Rheomacrodex bedingte Verlaufsänderung konnte also nirgends nachgewiesen werden. Wir wagten deshalb nicht, Rheomacrodex bei schwersten Fällen ausschließlich anzuwenden.

4. Problem und Methodik 2. Serie

Bei weiteren 6 Frühgeborenen sollte neben der eigentlichen Fragestellung (nämlich nach möglichem Schockgeschehen und sogenanntem sludge als Teilursache der pulmonalen Perfusionsstörung beim Membransyndrom) differenziert werden zwischen reinem Volumeffekt und spezifischem Effekt von niedermolekularem Dextran (Gruber u. Burri; Lang) auf erwähntes, hypothetisches Schockgeschehen samt Begleitumständen.

Ablauf und Bedingungen der klinischen und blutgasanalytischen Untersuchungen, sowie Diagnosestellung wurden oben bereits dargelegt. Ausgewählt wurden nur solche Kinder, denen man die Untersuchung zumuten konnte, d.h. bei denen das Hinauszögern der Bicarbonatbehandlung

wohl keine katastrophalen Folgen hatte.

Nach Sicherung des steady state durch 2- 3 Messungen wurde lo%ige Glucoselösung in folgender Dosierung und Geschwindigkeit infundiert :
lo ml/kg in einer Geschwindigkeit von 1 ml/kg/min.
Nach Messungen in 3o- minütigem Abstand wurde lo%iges, kochsalzfreies Rheomacrodex wie folgt infundiert :
lo ml/kg mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/kg/min;
dabei wurde wieder die Rollerpumpe nach Holter verwendet.

Nach weiteren Messungen in 3o- minütigem Abstand erfolgte noch eine weitere Infusion mit Rheomacrodex in ebengenannter Weise, soweit dies der klinische Zustand zuließ.

Die danach anschließende Dauertropfinfusion hatte folgende Zusammensetzung :
lo%iges kochsalzfreies Rheomacrodex plus lo%ige Glucoselösung zu gleichen Teilen. Infusionsgeschwindigkeit 3 ml/kg/Std. Anschließend weiter regelmäßige Messungen.

Hatte sich allerdings gezeigt, daß der pH ungünstig tief blieb oder gar abfiel, war Natriumbicarbonat in folgender Dosierung gegeben worden : BE x kg x o,5 = ml 1- mol $NaHCO_3$. Eine Dauertropfinfusion mit 15o meq/l $NaHCO_3$ wurde in bekannter Weise (Keuth 1967) angeschlossen.

5. Ergebnisse 2. Serie

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 kurz zusammengefaßt :

Tabelle 7 Zusammenfassung der wichtigsten Angaben und Werte von 6 Kindern mit Membransyndrom vor und nach Glucose- bezw. Rheomacrodex- Injektion. pCO_2 in mm Hg, BE (base excess) in meq/l

Name Lfd. Nr. Geschlecht	Geburtsgewicht (g)	Alter bei Verm.beginn (Std)	O2-Angebot in der Atemluft (Vol%)	Voruntersuchung					Injektion 10%iger Glucose							1. Injektion von Rheomacrodex					
				-	o	30'	60'	90'	Alter (Std)	Menge (ml)		30'	60'	90'		Alter (Std)	Menge (ml)		30'	60'	
M.R. 7 ♂	1630	2	70	pH	7,18	7,20			3	16	pH	7,23	7,25			4 1/2	16	pH	7,24	7,2	
				pCO_2	82	61					pCO_2	61	62					pCO_2	52	68	
				BE	-6,5	-7					BE	-7	-4					BE	-6,5	-3,5	
A.J. 8 ♂	1600	1 1/2	70	pH	7,2	7,22			2 1/2	16	pH	7,18	7,22			4	16	pH	7,2	7,19	
				pCO_2	65	54,5					pCO_2	66	56,5					pCO_2	72	64	
				BE	-7,5	-8,5					BE	-7	-6					BE	-6	-6	
E.K. 9 ♂	2170	2 1/4	45	pH	7,06	7,11	7,15		3 1/2	20	pH	7,17	7,21			4 1/2	20	pH	7,24	7,25	
				pCO_2	41,5	59	43				pCO_2	41	41,5					pCO_2	40	38	
				BE	-19,5	-18	-15,5				BE	-14,5	-12					BE	-10	-10	
E.W. 10 ♀	1800	1 1/4	74	pH	7,23	7,26	7,22	7,24	2 1/4	18	pH	7,23	7,30			4	18	pH	7,29	7,27	
				pCO_2	59	49	58	62			pCO_2	48	50					pCO_2	87	81	
				BE	-13	-8	-7,5	-5			BE	-5	-4					BE	-3	-4	
G.P. 11 ♀	1900	1 3/4	70	pH	7,19	7,22	7,19									2 3/4	19	pH	7,095	7,12	
				pCO_2	54,5	70	54,5											pCO_2	59	92	
				BE	-9	-9	-8											BE	-10,5	-8,5	
G.A. 12 ♀	1290	1/2	80 bis 90	pH	6,95	7,03	7,03		1 1/2	13	pH	7,06	7,01	7,09		3 1/2	13	pH	7,11	7,11	
				pCO_2	71	65	67				pCO_2	77	52	108				pCO_2	78	60	
				BE	-19,5	-15,5	-14,5				BE	-14	-8	-9,5							

Tage	Gewicht (gr)	Exsanguino-Transfusat (ml)		30'	60'	90'	120'	Infusion Rheomacrodex Glucose 1 : 1 Alter (Std)	Menge (ml)	2 Std.	4 Std.	4 Std	$NaHCO_3$ Alter (Std)	$NaHCO_3$ Menge meq = ml		15'		Diagnose	Bemerkungen
-	1o	pH		7,2									7	9	pH	7,31		Membransyndrom	Allmälich keine Besserung, deshalb $NaHCO_3$ lebt
		pCO_2		58,5											pCO_2	77			
		BE		-6,5											BE	+5,5			
- $\frac{1}{2}$	16	pH		7,18									7	1o,5	pH	7,31		Membransyndrom	Keine Besserung, deshalb $NaHCO_3$ lebt
		pCO_2		71											pCO_2	76			
		BE		-4											BE	+9			
- $\frac{1}{2}$	2o	pH	7,75		7,3o	5		6 $\frac{1}{2}$	3/kg/Std	pH	7,31	7,32						leichtes Membransyndrom	lebt
		pCO_2	37		33,5					pCO_2	32	34,5							
		BE	-9		-9					BE	-9	-7,5							
- $\frac{1}{4}$	18	pH	7,25		7,31		7,24						7 $\frac{1}{4}$	6	pH	7,32		Membransyndrom	laufende Verschlechterung; in Erholungsphase gestorben
		pCO_2	84		68		65								pCO_2	59			
		BE	-0,5		o		-4								BE	+1			
4	19	pH	7,16		7,12								5	1o	pH	7,22		schweres Membransyndrom	mit 24 Stunden verstorben.
		pCO_2	93		115										pCO_2	69			
		BE	-8,5		-9										BE	-1,5			
4 $\frac{1}{2}$	13	pH	7,13	57	7,12		7,13	7,o9										Schweres Membransyndrom	Rapide Verschlechterung; trotz $NaHCO_3$ verstorben.
		pCO_2	8o		125		135	13o											

6. Abschließende Besprechung

Fall 7 (W.P.I) : nach 7 Stunden keine wesentliche Besserung; deshalb Bicarbonat. (Der pCO_2- Anstieg unter $NaHCO_3$ bei sonstiger Besserung könnte von einem röntgenologisch nachgewiesenen Pneumothorax herrühren.)

Fall 8 (W.J.II) : Entscheidung erst nach $NaHCO_3$.

Fall 9 (E.M.) : Schon in der Vorbeobachtungsperiode beginnt der pH- Anstieg. Es handelt sich somit um eine sogenannte Spontanerholung (bei therapeutisch erhöhtem O_2- Angebot) .

Fall 10 (E.W.) : Auch hier keine nennenswerte Besserung im Vergleich zur Ausgangslage. Die Erholung nach 6 Stunden kann spontan sein (allerdings bei therapeutisch stark erhöhtem O_2- Angebot !), zumal Verschlechterung folgte. Kein Einfluß auf Spätkomplikationen.

Fall 11 (K.P.) : kein Einfluß.

Fall 12 (G.W.) : kein Einfluß.

Abschließend können wir sagen : schon auf Grund der Voruntersuchungen (Fälle 1- 6, Tabellen 1- 6) konnte bereits angenommen werden, daß eine entscheidende Wirkung von Rheomacrodex auf Verlauf und Ausgang des Membransyndroms nicht zu erwarten ist.

Dies steht in einem gewissen Gegensatz zu den Untersuchungen von Martin et al. Doch stehen bei diesen Autoren Schock und periphere Kreislaufstörungen im Mittelpunkt des Interesses. Inwieweit es sich bei den durch Dextraninfusionen gebesserten Fällen von Atemstörungen tatsäch-

lich um Membransyndrom handelte, geht aus der Arbeit Martin et al. nicht deutlich hervor. Auf alle Fälle scheinen auch hier schwerere Fälle nur in Kombination mit anderen Maßnahmen gebessert worden zu sein.

Zwar mußte berücksichtigt werden, daß die niedrige Zahl von nur sechs Fällen keine absolute Aussagekraft besitzt. Auch ist die Aussagekraft insofern beschränkt, als die Versuchsanordnung nicht unbedingt sichere Vergleiche der Fälle untereinander erlaubte. Die Schweregrade sind verschieden, und die Kinder waren bereits mit höheren Sauerstoffkonzentrationen sozusagen anbehandelt. Allerdings dürfte dieser Gesichtspunkt nicht von Bedeutung sein; die Unwirksamkeit von Rheomacrodex im Falle einer Verschlechterung spricht gegen den möglichen Einwand, die Sauerstoffwirkung verschleiere den Rheomacrodexeffekt. Schließlich wurde Rheomacrodex möglicherweise zu spät gegeben, d.h. nicht unmittelbar nach Geburt; das hängt aber mit den zum Teil erheblich langen Transportwegen zusammen.

Jedoch : aufschlußreich sind diese Fälle 1- 6, da die Rheomacrodexinjektionen nicht unbedingt in ein starres, zeitliches Schema gepreßt wurden, sondern in entscheidenden Augenblicken verabreicht wurden, und die Dauertropfinfusionen, wie im Fall 1, nahezu ununterbrochen bis zum Exitus letalis liefen, ohne daß ein herausragender Effekt zu verzeichnen gewesen wäre.

Die Untersuchungen nach der in Fall 1- 6 angewandten Methode wurden nicht weiter fortgesetzt, a) wegen mangelnder Wirkung an sich, b) wegen Unzumutbarkeit

eben infolge dieser Unwirksamkeit.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bereits hier die entscheidende Wirkung des Natriumbicarbonats, wie in den Fällen 2 und 4. Auch die Wirkung frühzeitig verabreichter, erhöhter Sauerstoffkonzentrationen auf den Verlauf leichterer und mittlerer Membransyndromfälle konnte gezeigt werden (Fälle 2, 5 und 6).

Auch der zweite Teil der Untersuchung (Fall 7- 12, Tabelle 7) über mögliche Rheomacrodexwirkung auf den Verlauf des Membransyndroms brachte keine anderen Ergebnisse; weder eine akute Besserung, noch ein günstiger Einfluß auf Spätkomplikationen wurde erkennbar. Auch hier konnte die Entscheidung erst durch Natriumbicarbonat herbeigeführt werden (Fälle 7, 8 und 10) Die Erholung im Fall 9 dürfte "spontan" sein bei therapeutisch erhöhtem O_2- angebot.

Es bleibt zu fragen, warum mit Rheomacrodex keine Wirkung auf Verlauf und Ausgang des Membransyndroms erreicht werden konnte.

1. könnte - wie schon erwähnt - durch den Transport kostbare Zeit verloren gegangen sein. Wäre vielleicht sofortige Anwendung im Kreißsaal erfolgreich gewesen? Dagegen kann eingewendet werden, daß der Prozess nachgewiesenermaßen bereits intrauterin beginnen kann (Keuth 1965), und auch die Gabe im Kreißsaal "zu spät" kommt.

2. Höhere Dosis und schnellere Injektion verbieten sich wegen der Gefahr der akuten Herzdilatation. Es

ist auch die Notwendigkeit dieser Maßnahme nicht recht einzusehen.

3. Die Tatsache, daß Rheomacrodex in dieser Untersuchungsreihe ohne Wirkung geblieben ist, beruht wohl eher nicht auf organisatorisch- technischen Mängeln (Zeitverlust auf dem Transport, andere Dosierungen u.s.w.), sondern auf grundsätzlichen pathogenetischen Mechanismen, wie sie eingangs geschildert wurden (siehe Schema bei Keuth 1968 b). Schock und Störung der Mikrozirkulation durch Erythrocyten- und Thrombocytenaggregation scheinen keine oder eine nur unwesentliche Rolle bei der Entstehung des Membransyndroms zu spielen, wobei allerdings nicht bestritten wird, daß ein Membransyndrom von einem sekundären Schockzustand einschließlich Sludgephänomen begleitet sein kann. Die mikroskopischen Befunde von Hathaway et al. sagen über den Zeitpunkt der intravasalen Koagulationen beim RDS nichts aus. Wir möchten annehmen, daß diese Koagulationen (sludge) ein möglicherweise zwar "frühes", d.h. vor unserem Therapieversuch erfolgtes, sehr wahrscheinlich aber doch ein sekundär zustandegekommenes und pathogenetisch und pathophysiologisch nebensächliches Ereignis ist.

Nach wie vor kommt also der pulmonalen Verteilungsstörung infolge Gefäßkonstriktion (anschließend erst Parese etc.), die durch Natriumbicarbonat - in leichteren und mittelschweren Fällen auch durch hochdosiertes Sauerstoffangebot in der Atemluft - nahezu behoben werden kann, die zentrale Stellung zu. Dagegen spricht

nicht, daß in gewissen Fällen (wie Fall 1, 3, 1o, 11 und 12) auch $NaHCO_3$ keine Besserung mehr bewirken kann; das irreparable Stasestadium war bereits in großen Lungenbezirken erreicht.

Die Vorstellung über die Bedeutung der durch Gefäßirritation verursachten pulmonalen Verteilungsstörung konnte gleichsam per exclusionem untermauert werden; sie soll in weiteren Untersuchungen positiv erhärtet werden durch Untersuchungen zum pulmonal- vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen.

III. Untersuchungen zum pulmonal- vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat beim Membransyndrom (und Aspirationssyndrom)

Entsprechend der eingangs geschilderten Problematik - Pathogenese des Membransyndroms, Pufferung, Effekt von Natriumbicarbonat - sollten in einer Untersuchungsserie sieben Frühgeborene (sowohl klinisch als auch) durch blutgasanalytische Messungen (Methode nach Astrup et al.) vor und nach Natriumbicarbonat beobachtet werden, wobei besonderer Wert auf frühzeitig einsetzende Messungen und engmaschige Verfolgung der Werte nach Injektion gelegt wurde. Soweit technisch möglich, sollte der steady state der Vorbeobachtungswerte gesichert werden.

1. Methodik

Wie bei der Untersuchungsserie mit Rheomacrodex hatten die Frühgeborenen, in auswärtigen Entbindungsabteilungen geboren, bis zur Aufnahme bezw. unter unseren Augen ein mittelgradiges bis schweres Membransyndrom entwickelt, das klinisch, röntgenologisch und gegebenenfalls autoptisch gesichert wurde. Bei diesen sieben Kindern konnten zehn Injektionsuntersuchungen durchgeführt werden.

Dieser Teil der Arbeit wurde (im Einverständnis mit Herrn Prof. Dr. J.B. Mayer) bereits auszugsweise veröffentlicht : U. Keuth und H.G. Waiblinger, Untersuchungen zum pulmonal- vasculären Soforteffekt von Natriumbicarbonat beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen, Z. Kinderheilk. 106, 89 (1969).

Die allgemeinen Vorbedingungen (Pflege und Beobachtung im Inkubator, Feuchtigkeit und O_2- zufuhr) entsprechen denen der Rheomacrodexserie.

Der eigentliche Gang der Untersuchung war folgender : die Untersuchungen begannen frühestens eine Stunde nach Einbringen der Kinder in den Inkubator. Zwei Kinder mußten wegen der Schwere des Zustandes mit Natriumbicarbonat vorbehandelt werden, um unzumutbare Wartezeit zu vermeiden. Drei weitere Fälle (A.B., S.S., D.W.) waren beim zweiten Untersuchungsgang naturgemäß als vorbehandelt zu betrachten. Doch begannen die diesbezüglichen Untersuchungen frühestens zwei Stunden nach Vorbehandlung.

Frühestens 3o Minuten nach Einführen je eines Polyvinylkatheters in die Nabelvene (Spitze V. cava inf.)und (Methodik n. Koch und Wendel 1967) in eine Nabelarterie (Spitze Art. ilica bezw. Aorta), wurden bei gleichzeitiger Notierung klinischer Daten (Atemfrequenz, inspiratorische Einziehungen, exspiratorisches Stöhnen, Cyanose, Hauttemperatur, Bewegungen u.s.w.), hier aus Gründen der Übersicht nicht tabellarisch mit aufgeführt) Blutproben aus dem Arterienkatheter entnommen. Die Blutproben wurden unter peinlichem Abschluß von der Außenluft in heparinisierte Glaskapillaren eingebracht und luftdicht versiegelt. Nach Astrup und Mitarbeitern wurden pH, base excess (BE) in meq/l, pCO_2 in mm Hg, sowie pO_2 in mm Hg mit der Mikroelektrode Typ Clark (Fa. Radiometer, Kopenhagen) gemessen.

Sobald durch klinische Daten und mindestens zwei Blutgasanalysen (mindestens zwei pH- und zugehörige pO_2-Werte) praktische Konstanz ("steady state") oder Verschlechterungstendenz belegt war, wurde 8,4%ige = 1- molare Natriumbicarbonatlösung in den Nabelvenenkatheter injiziert, und zwar in einer Dosierung von 2,5- 5 ml/kg Körpergewicht (KG) und mit einer Injektionsdauer von 2- 3 Minuten. Abfolge der Analysen siehe Tabelle 8.

Im Fall N.F. wurde Fersenblut an Stelle von Aorten-Ilicablut benutzt. Es handelt sich um den Fall einer kleinen Vorserie, als wir noch nicht wagten, einen späten Nabelarterienkatheter zu legen.

Beweisend sind für unsere Problemstellung nur die im Arterienblut gemessenen Fälle. Doch zeigt der Fall als Beispiel gut, daß die Werte parallel verlaufen. Dies trifft auffälligerweise besonders für die pO_2- werte zu.

Nicht ganz einwandfrei ist auch der Fall D.A.; durch erhebliche postasphyktische Tetanie im Anschluß an die Bicarbonatinjektion war er gestört, wurde aber - da Tetanien nicht so selten sind - mit Absicht in die Serie miteinbezogen.

Tabelle 8 Zusammenfassung der wichtigsten Angaben und Meßwerte unserer 7 Probanden mit 10 Versuchen akuter Natriumbicarbonatinjektion bei floridem Membransyndrom. 9 Meßreihen aus Aorten- Ilica-Blut, 1 (Fall N.F.) aus Fersenblut. Membransyndrom teils mittelgradig, teils schwer. Ein Teil der Fälle bereits (mit $NaHCO_3$) vorbehandelt. BE (= base excess) in meq/l; pCO_2 und pO_2 in mm Hg

Name	Geschlecht	Geburtsgewicht (g)	Alter bei Versuchsbeginn (Std)	Sauerstoffangebot (Vol.%)	Werte vor Injektion	—31 u. mehr min	—16 bis —30 min	—6 bis —15 min	—2 bis —5 min	$NaHCO_3$ i.v. (meq/kg)	Werte nach Injektion +2 min	+5 min	+10 min	+30 min	+60 min	+61 u. mehr min	Diagnose	Bemerkungen
A. B.	m.	1480	6	48	pH	-	—	7,04	7,05	5,0	7,20	7,21	7,24	7,22	7,26	7,28	schweres Membransyndrom, sehr unreif	lebt
					BE	—	—	—13,4	—13,1		—3,0	—3,0	—	—5,2	—4,2	—2,8		
					pCO_2	—	—	85	89		66	61	—	52	50	64		
					pO_2	—	—	27	27		49	60	52	58	52	40		
A. B.	m.	1480	9	48	pH	7,26	7,28	7,26	7,26	3,0	7,36	7,33	7,37	7,35	7,37	—	schweres Membransyndrom, sehr unreif, vorbehandelt	2. Versuch bei demselben Kind wie oben
					BE	–4,2	—2,8	—3,0	—2,8		+5,3	+3,1	+2,8	+3,5	+5,4	—		
					pCO_2	50	64	64	66		74	56	49	50	51	—		
					pO_2	52	40	37	36		52	62	63	62	57	—		
S. S.	w.	1700	1½	57	pH	7,18	7,19	7,17	7,17	5,0	7,34	7,32	7,32	7,34	7,36	7,37	Membransyndrom	lebt
					BE	—6,1	—6,6	—6,5	—6,4		+8,1	—	+4,0	+3,2	+3,0	+3,3		
					pCO_2	100	95	105	105		85	—	64	58	56	52		
					pO_2	70	74	72	72		87	95	91	90	89	94		
S. S.	w.	1700	16	56	pH	7,31	—	7,32	7,31	3,0	7,40	7,42	7,40	7,39	7,38	—	Membransyndrom, vorbehandelt	2. Versuch bei demselben Kind wie oben
					BE	+4,6	—	+4,2	+4,5		+10,0	+8,3	+7,5	+6,9	+5,8	—		
					pCO_2	73	—	75	72		75	58	61	59	56	—		
					pO_2	81	—	83	81		82	103	104	100	96	—		
D. A.	m.	1800	2	29	pH	—	7,14	—	7,14	5,0	7,27	7,30	7,24	7,26	—	—	schweres Membransyndrom	Tetanie; Tod am 4. Tag (akute pulm. Hämorrhagie)
					BE	—	8,0	—	—		—	+12,0	+5,5	+3,0	—	—		
					pCO_2	-	66	—	—		—	150	118	85	—	—		
					pO_2	-	68	—	66		54	56	75	75	—	—		
D. W.	m.	1990	4	21	pH	7,23	7,23	—	7,26	5,0	—	7,40	7,42	—	—	7,40	Membransyndrom, vorbehandelt	lebt
					BE	—7,5	—7,5	—	—3,0		—	+14,5	+14,5	—	—	+7,5		
					pCO_2	77	77	—	82		—	100	80	—	—	73		
					pO_2	54	52	—	44		—	58	50	—	—	52		
D. W.	m.	1990	6	30	pH	7,42	—	—	7,40	2,5	7,45	7,45	7,43	7,43	—	—	Membransyndrom, vorbehandelt	2. Versuch bei demselben Kind wie oben
					BE	+14,5	—	—	+7,5		+17,0	+15,0	+11,0	+8,0	—	—		
					pCO_2	80	-	—	73		80	71	63	55	—	—		
					pO_2	50	—	—	52		58	65	62	60	—	—		
P. T.	m.	2050	4	23	pH	—	7,26	7,27	—	5,0	7,45	7,45	7,43	7,44	7,42	7,39	Membransyndrom	lebt
					BE	—	-	—2,0	—		+13,0	+12,5	+4,5	0	+2,5	+3,0		
					pCO_2	—	—	87	—		60	61	46	34	42	50		
					pO_2	—	95	95	—		119	120	105	110	100	—		
S. B.	m.	2140	7	76	pH	—	7,08	7,09	7,08	5,0	—	7,29	7,27	7,26	7,28	7,30	Schweres Membransyndrom, Mediastinalemphysem, Pneumothorax	lebt
					BE	—	—7,0	—6,8	—7,1		—	+4,1	+2,3	+1,1	+1,4	+1,3		
					pCO_2	—	110	105	113		—	94	87	74	67	60		
					pO_2	—	32	30	32		—	52	57	50	50	54		
N. F.	m.	2200	2	72	pH	7,29	—	7,23	—	3,0	7,34	7,34	7,36	7,35	7,40	—	schweres Membransyndrom, vorbehandelt	Blutentnahme aus der Ferse; Tod am 3. Tag (Apnoeserien)
					BE	—2,0	—	—	—		+8,0	+8,5	—	+3,0	+3,0	—		
					pCO_2	64	—	—	—		140	133	—	59	47	—		
					pC_2	63	—	56	—		60	78	68	70	68	—		

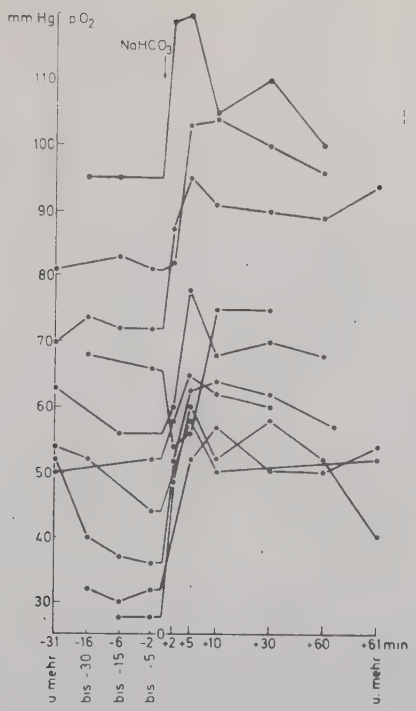


Abb. 1. Graphische Darstellung aus Tabelle 8 : Verlaufskurven des arteriellen pO_2 vor und nach $NaHCO_3$- Injektion (2,5 - 5 meq/kg i.v.) bei Frühgeborenen mit floridem Membransyndrom. 9 Fälle im Aorten- Ilica- Blut gemessen, 1 Fall im Fersenblut. Nur ein Fall zeigte infolge akut mit der Injektion ausbrechender schwerer Tetanie passageren Abfall und erst anschließend Anstieg des pO_2. Alle übrigen Fälle zeigen 2- 5 Minuten nach Injektionsende sprunghaften pO_2- Anstieg. Die Effekte sind gegenüber den Schwankungen der Vorbeobachtungsperiode signifikant.

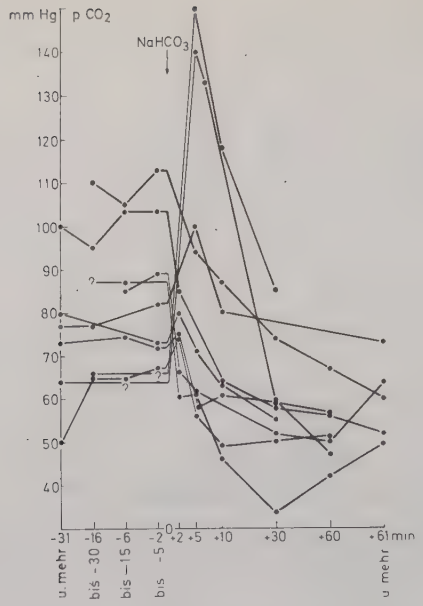
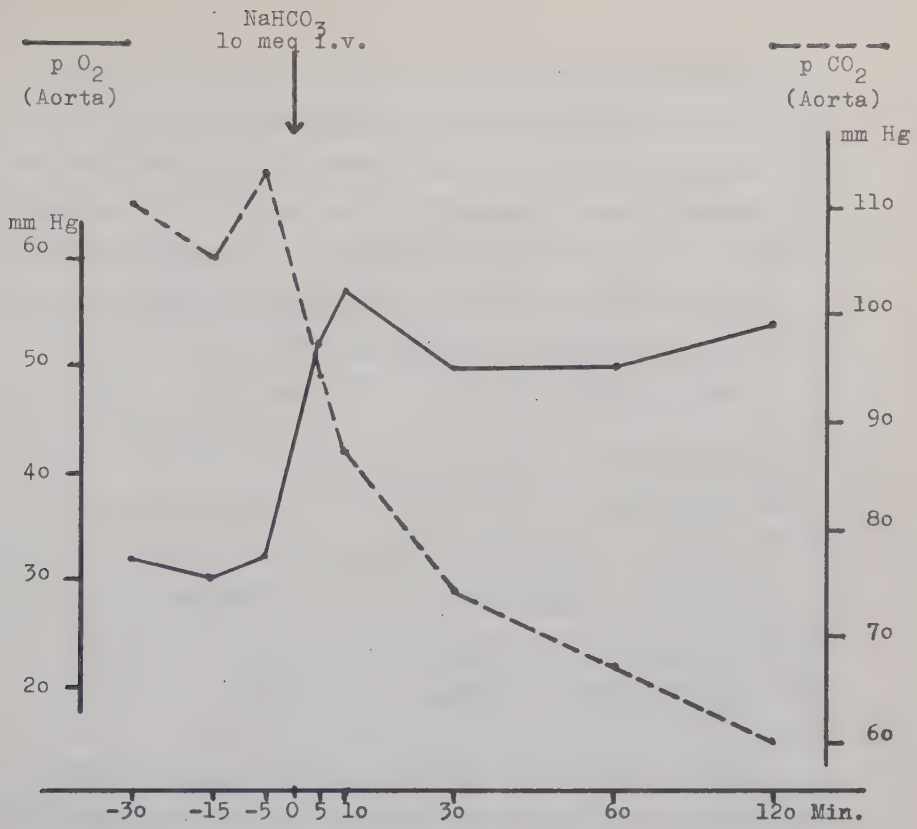


Abb. 2. Graphische Darstellung aus Tabelle 8 :
Verlaufskurven des arteriellen pCO_2 vor und nach $NaHCO_3$- Injektion (2,5-5 meq/kg i.v.) bei Frühgeborenen mit floridem Membransyndrom. 9 Fälle im Aorten-Ilica- Blut gemessen, 1 Fall in Fersenblut. In einem Teil der Fälle wird 2- 5 Minuten nach Injektionsende ein kurzfristiger Anstieg des pCO_2 erfaßt. Mit oder ohne diese Initialzacke sind 2- lo Minuten nach Injektion 8 pCO_2- Werte gegenüber den Vorbeobachtungswerten vermindert oder sogar steil abgefallen. Dieser Effekt ist signifikant. Bei den 2 Ausnahmen mit zwar ebenfalls passageren, aber starkem pCO_2- Anstieg handelt es sich um eine akut mit der Injektion ausbrechende, schwere Tetanie, sowie um den im Fersenblut gemessenen Fall.



pH	7,o8	7,o9	7,o8	7,29	7,27	7,26	7,28	7,3
BE	-7,o	-6,8	-7,1	+4,1	+2,3	+1,1	+1,4	+1,3

Abb. 3 zeigt synoptisch den Soforteffekt des $NaHCO_3$ beim Membransyndrom anhand der gegenläufigen Kurven von pO_2 und pCO_2 bei - pars pro toto - einem der Probanden (Fall 9, S.B., Frühgeborenes, schweres Membransyndrom, Mediastinalemphysem, Pneumothorax, 7 Stunden alt, 76 Vol.% O_2 in der Atemluft.)

2. Ergebnisse

Die Messergebnisse sind in Tabelle 8, sowie Abb. 1- 3 dargestellt. Die klinische Besserung ging den Blutgaswerten zumeist parallel. Typisch ist die fast schlagartige Rötung der Haut im Anschluß an die $NaHCO_3$- injektion. (Ihr Ausbleiben beim Membransyndrom kann übrigens Hinweis auf schlechten Verlauf sein.)

3. Besprechung

Bei neun Untersuchungen lag eine für das Membransyndrom typische, eindeutige Acidose vor. Nur ein Fall (D.W.) (zweite Untersuchung) zeigt normalen pH als Folge der vorausgegangenen Untersuchung; deshalb war auch ein nur schwacher positiver Effekt zu erzielen.

Nach Pufferinjektion erfolgt ein direkter und abrupter Anstieg von BE und ph. Dies zeigt, daß die Acidose behoben ist, ein passiver Vorgang, der auch im Reagensglas erzielt werden kann.

Der pO_2 stieg 2 - 5 Minuten nach Ende der Injektion sprunghaft an, wobei die Werte sich noch weiter verbesserten bezw. in der erreichten Höhe gehalten wurden (Abb. 1). Der Anstieg ist gegenüber den Schwankungen der Vorbeobachtungsperiode signifikant, wie dies - pars pro toto - Abb 3 deutlich zeigt. Die im Vergleich zur Voruntersuchung erreichte Höhe des pO_2 wird in günstigen Fällen über Stunden oder andauernd gehalten (Abb. 3); in ungünstigen Fällen sinken die Werte bald wieder ab.

Im Gegensatz zu O_2- Sättigungsanstiegen, die wie pH- und BE- Anstiege zumindest z.T. auch als passiv im Sinne des Reagensglasversuchs infolge Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (Sinclair et al., Diagramm für Neugeborenenblut) bei pH- Anstieg zu erklären wären, sind die von uns gemessenen akuten, steilen Anstiege des pO_2 Ausdruck einer verbesserten Lungenzirkulation und somit eines verbesserten O_2- Austausches. Es kommt ihnen also Beweiskraft zu.

Die Ausgangswerte des pO_2, beim Membransyndrom sowohl gegen die Erwachsenen- als auch die Neugeborenennorm (Koch und Wendel 1968, Orzalesi et al.) erniedrigt, sind auch bei unseren Untersuchungen erniedrigt. Unterschiede ergeben sich nicht nur aus dem Alter bei Untersuchungsbeginn, Reife und Schwere des Membransyndroms - der genaue Zeitpunkt des Beginns der Schädigung ist oft nicht bekannt - sondern auch aus der Höhe des O_2- Angebots.

Dieses wurde im Interesse eines eindeutigen Untersuchungsergebnisses eher tief gehalten, allerdings nur so, wie es zu verantworten war.

Lassen sich Aussagen über Abhängigkeit des pO_2- Anstiegs von der Höhe des vorausgegangenen pH- Sprunges machen ($\Delta pO_2/\Delta pH$), bezw. über Abhängigkeit des pO_2- Anstiegs vom Ausgangswert ($\Delta pO_2/ pO_2$) ? Theoretisch bei gleichen Ausgangsbedingungen denkbar, lassen sich hier aber solche Beziehungen nicht nachweisen, möglicherweise als "Fehler der kleinen Fallzahl", hauptsächlich aber mangels einheitlicher Ausgangsbedingungen.

den unterschiedlichen Krankheitsbedingungen stehen aber die konstanten Untersuchungsbedingungen gegenüber, wenn auch auf maschinelle Konstanthaltung der Atmung durch endotracheale Intubation und kontrollierte Beatmung bewußt verzichtet wurde. Somit ist - und das sei nochmals festgehalten - die Aussagekraft der Verlaufswerte gesichert. Lediglich das Niveau der Ausgangswerte ist durch obengenannte unterschiedliche Krankheitsbedingungen verschieden, und somit auch der positive Effekt, nicht aber der grundsätzliche Verlauf der Werte.

Wie sind unter diesen Bedingungen die aus Aorta- Ilica - Blut gewonnenen Werte bezw. Verläufe zu deuten ? Ein unter genannten Bedingungen erfolgter aortaler pO_2- Anstieg setzt voraus, daß nach Bicarbonatinjektion eine größere Menge an O_2 aufgenommen worden ist als vorher. Da dies nur über die Lungen geschehen sein kann, ist nur eine Deutung möglich : die genannte pulmonale Zirkulationsstörung der Membranlunge wird durch zugeführtes Bicarbonat und pH- Erholung fast schlagartig vermindert. Mit anderen Worten : die arterio- alveoläre pO_2- Differenz wird vermindert.

Die abweichende pO_2- Kurve in den ersten Minuten nach Injektion im Falle D.A. war Folge einer schweren Tetanie unter Pufferinjektion. Latente oder leichtere manifeste Tetanien sind bei Pufferinjektion wie auch nach Beatmung bezw. spontaner respiratorischer Erholung häufig, ohne daß sie die Blutgaswerte beeinträchtigen. Bei schweren

Formen kommt es dagegen zu tetanischer Hypoventilation und Beeinträchtigung der Blutgaswerte trotz verbesserter Lungenzirkulation. Dies läßt sich aber durch sehr langsame Pufferinjektion vermeiden, bezw. durch Injektion von Calc. glucon. beheben.

Die Blutgaswerte bei Fall N.F., als Beispiel aufgeführt, wurden aus Fersenblut gewonnen, stimmen aber gut mit den andern überein, wie auch die Hautrötung zu beobachten war. Beweiskräftig sind sie aber nicht, weil der Puffereffekt unter Umständen auch nur als Verbesserung des durch Acidose beeinträchtigten peripheren Kreislaufs gedeutet werden könnte.

Die pCO_2- Ausgangswerte dieser Untersuchungsreihe sind im Vergleich zur altersbezogenen Frühgeborenennorm (Keuth 1965;Orzalesi et al.;Weippl) erhöht, teilweise stark. Sie sind Ausdruck der respiratorischen Komponente der Acidose bei Membransyndrom (Abb. 2). Der wesentliche Teil der Fälle zeigt während der Vorbeobachtungsperiode praktische Konstanz oder Verschlechterungstendenz auch für pCO_2, wenn auch in 3 Fällen aus technischen Gründen nur je 1 Wert aus der Vorbeobachtungsperiode vorliegt.

Die pCO_2- Verläufe vor und nach Bicarbonatinjektion verhalten sich sinngemäß zu den pO_2- Werten und den Folgerungen daraus. 2- lo Minuten nach Ende der Injektion sind 8 aortale pCO_2- Werte gegenüber den Werten vor Injektion vermindert, oder sie zeigen einen steilen Absturz. Allerdings zeigte sich bei einigen Fällen ein kurzfris-

tiger pCO_2- Anstieg vor dem Abfall der Werte.

Die Fälle D.A. und M.F. scheinen nicht zu den obigen Ergebnissen zu passen. Sind doch die initialen pCO_2- Zacken sehr hoch. Allerdings war das steady state gerade dieser Fälle nicht gesichert.

Eine Abhängigkeit des pCO_2- Abfalles vom pH- Anstieg ($\Delta pCO_2 / \Delta pH$) konnte - wohl infolge der kleinen Fallzahl - nicht gesichert werden.

Wie sind diese Ergebnisse zu deuten ?

Die Untersuchungen lassen - da aortal gemessen - eindeutig ein den pO_2- Werten entsprechendes Verhalten erkennen (Abb. 3). Sie führen zu demselben Schluß : die beim Membransyndrom durch Hypoxie und Acidose bedingte pulmonale Zirkulationsstörung wurde im Sinne einer Verbesserung durch die Bicarbonatbehandlung beeinflußt (Reuth 1968 a, b).

Auch in anderer Beziehung sind diese Ergebnisse bedeutsam. Widerlegen sie doch den theoretischen Vorwurf, Natriumbicarbonat müsse ja die an und für sich beim Membransyndrom schon stark erhöhten pCO_2- Werte noch weiter erhöhen. Dem wurde bereits von Wenner u. Braun, ebenso durch Reuth (1967) und Kabus et al. widersprochen. Unsere Untersuchungen belegen, daß die CO_2- Ausscheidung beim Membransyndrom nach frühzeitiger und ausreichender Bicarbonatinjektion zunimmt.

Der Einwand, die kurzfristigen pCO_2- Anstiege vor dem Absturz könnte Ausdruck des genannten theoretischen Vorwurfs sein, hier erkenne man ja den CO_2- Stau nach Injektion einer Bicarbonatverbindung, muß beachtet werden, ist aber nicht ganz stichhaltig. Ist doch die injizierte Puffermenge in den

ersten Minuten nach Injektion offenbar noch nicht gleichmäßig über den extracellulären Raum verteilt. Dieser wird bei Frühgeborenen auf etwa 50 % des Körpergewichts veranschlagt. Das heißt aber, es besteht noch ein Puffergefälle vom intra- zum extravasalen Raum. Dies ergibt sich auch aus der Überschlagsberechnung des BE im Vergleich zur injizierten Puffermenge. Die BE- Werte im arteriellen Blut sind nämlich - verglichen mit der rechnerischen Erwartung - anfangs noch zu hoch.

Sind aber die gleichsinnig verlaufenden pCO_2 - Zacken Folge dieses Puffer- bezw. BE- Verhaltens, folgt daraus, daß der extracelluläre Raum nicht in gleichem Maße an den kurzfristigen pCO_2- Zacken teilnimmt.

Übrigens handelt es sich bei den pCO_2- Senkungen um Mindestwerte. Die Messungen nach Astrup et al. geben bei Hypoxie grundsätzlich, methodisch bedingt, zu niedrige pCO_2- Werte. Da wir mit der $NaHCO_3$- Injektion einen Anstieg des pO_2 und der O_2- sättigung erzeugten, sind die wirklichen pCO_2- stürze größer als die gemessenen.

Diesen Ergebnissen scheinen Fall D.A. und N.F. zu widersprechen. Doch lag, wie oben erwähnt, bei D.A. eine Tetanie mit Verschlechterung der Ventilation vor, deren Folge nicht nur der passagere pO_2- Abfall, sondern auch die pCO_2- Zacke war.

N.F. wurde bereits oben als Beispiel erklärt, bei dem Fersenblut verwendet wurde; periphere initiale pCO_2- zacken wie hier wurden bei früheren Untersuchungen häufiger gefunden.

aus naheliegenden Gründen sahen sie nichts über einen akuten pulmonalen Effekt aus. Der Abfall der Gipfelwerte ist indessen in beiden genannten Fällen nach 5, bezw. lo Minuten nachzuweisen.

Welcher Schluß wird nun aus diesen Untersuchungsergebnissen gezogen ?

1. Wir sehen die anfangs geschilderte Vorstellung über die Bedeutung der Asphyxie für die Pathogenese des Membransyndroms erneut bewiesen. Die Wirkung von Acidose - Hypoxie auf die Lungengefäße ist ja bekannt (Keuth 1968 b).

2. Die daraus logischerweise folgende frühzeitige Pufferbehandlung vermag - zusammen mit erhöhtem O_2- Angebot - sozusagen durch Entfernen der " Initialzündung ", d.h. der Asphyxie, bezw. durch Unterbrechung des Circulus vitiosus (siehe Schema bei Keuth 1968 b) den Krankheitsablauf des Membransyndroms entscheidend zu beeinflussen.

3. Weiter ist durch unsere Untersuchung bewiesen, daß tatsächlich auch Natriumbicarbonat schlagartig die typisch gestörte Lungenzirkulation bei Membransyndrom bessern kann. Der Anspruch, dies vermöge nur Trispuffer, dürfte somit erledigt sein. Wahrscheinlich wirkt jede antiacidotische Therapie in gleicher Weise; dies ist auf Grund unserer Untersuchungen und auch theoretisch einleuchtend.

4. Serie mit neonatalem Aspirationssyndrom

Zu diesen Ergebnissen bezw. Folgerungen passen auch die einer kleinen Kontrollserie bei Aspiration. Meßergebnisse und wichtigste Angaben sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9 Zusammenfassung der wichtigsten Angaben und Werte von 4 Neugeborenen mit Aspiration vor und nach Injektion von Natriumbicarbonat.

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Geb. Gew. (g)	Alter b. Beg. d. Untersuch. (Std)	O_2-Anteil (Vol%)	Werte vor Injektion					$NaHCO_3$ i.v. meq/kg	Werte nach Injektion.						Diagnose	Bemerkungen
						-31ui-16 min.	-16 bis -6 min.	-6 bis -2 -5 min.	-2 bis -5 min.	+2 min.		+5 min.	+10 min.	+30 min.	+60 und mehr min.	+61 min.			
1.	J.M.	männl.	2770	3 1/2	88	pH 7,32 BE -1 pCO_2 61 pO_2 88	- - - -	- - - -	7,29 - - 72-	2,5	7,35 +8 80 67	7,36 +5,5 71 66	- - - -	7,34 +6,5 87 60	7,34 +4 65 62	- - - -	Aspiration, interstit. u Mediastinal-emphysem	Fersenblut/ lebt
2.	S.A.	männl.	2290	3 1/2	26	pH 7,13 BE -7 pCO_2 82 pO_2 70	7,14 - - -	- - - -	- - - -	3,0	7,28 - 63	7,26 +3 73 60	7,29 +2 75 68	7,26 -1,5 67 67	- - - -	- - - -	Aspiration (+Membran-Syndrom)	Aortenkath, lebt
3.	R.W.	weibl.	3510	6 1/2	23	pH - BE - pCO_2 - pO_2 -	- - - -	- - - -	7,24 -5,5 50 51	3,0	7,33 - 45	7,34 +1,5 52 45	7,30 -0,5 62 44	7,31 -1 59 45	7,34 -4,5 39 53	- - - -	Aspiration	Fersenblut/ lebt
4.	G.W.	weibl.	2200	4,0	32	pH 7,29 BE - pCO_2 - pO_2 86	- - - -	- - - -	7,30 - - 90	2,5	7,40 - 86	7,39 - 70	7,38 - 83	7,40 - 92	7,43 - 90	- - - -	Aspiration	Aortenkath, lebt

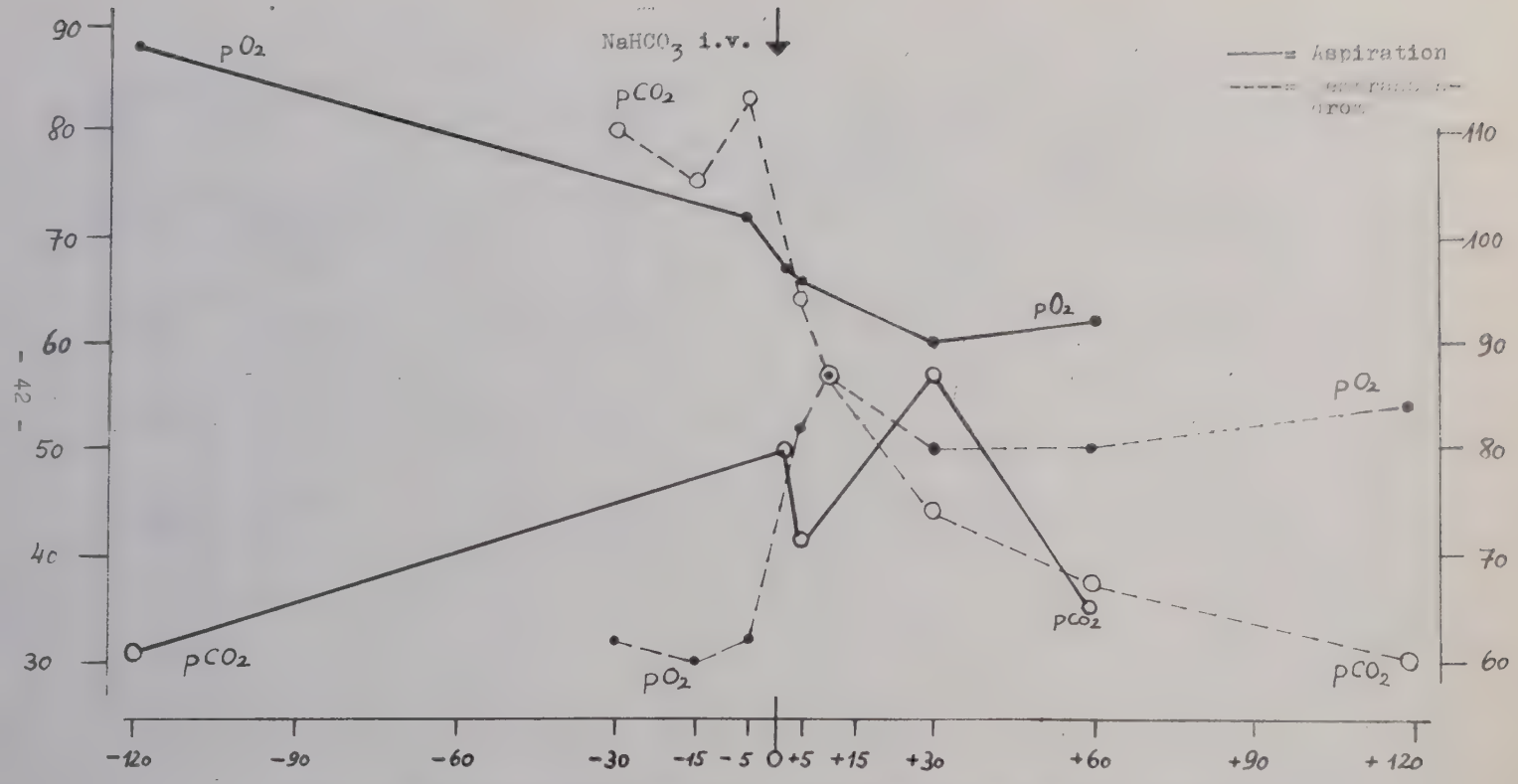


Abb. 4. Gegenüberstellung des $NaHCO_3$- Effektes bei Aspiration (Fall J.E., 88 Vol.% O_2-Angebot) und Membransyndrom (Fall S.B., 76 Vol.% O_2- Angebot). Während beim Membransyndrom (-----) unmittelbar nach $NaHCO_3$ pO_2 ansteigt und pCO_2 abfällt, ist bei dem Aspirationsfall (——) zumindest das reelen

Es wurden vier Neugeborene mit nachgewiesener Aspiration parallel zu den Versuchen zum Soforteffekt von $NaHCO_3$ bei Membransyndrom als Kontrollgruppe untersucht. Fragestellung und Methodik entsprechen dem vorhergehenden Kapitel.

Die Kinder, bei Aufnahme in schlechtem Zustand, hatten bei Versuchsbeginn bereits einen gewissen Erholungszustand erreicht, der dann konstant gehalten wurde; denn vorher konnte eine zusätzliche Belastung nicht zugemutet werden.

Die Blutproben wurden bei zwei Kindern mittels Aortenkatheter (Fall 2 und 4), bei zweien aus der Ferse entnommen (Fall 1 und 3). Die Werte beider Methoden waren gleichsinnig.

Nach Zufuhr von Natriumbicarbonat stiegen pH und BE an, während die pO_2- Werte keine Besserung, eher eine Verschlechterung erfuhren. Allerdings zeigt Fall 2 (S.A.) wenigstens doch einen geringfügigen Abfall des pCO_2. Es lag hier aber - durch Röntgenbild dokumentiert - zusätzlich ein Membransyndrom vor. Bei Fall 4 (G.W.) mußte aus technischen Gründen auf die Untersuchung von BE und pCO_2 verzichtet werden.

Wie im vorigen Kapitel sind also auch hier die passiven pH-und BE- Bewegungen zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu bleiben aber die günstigen pO_2- und pCO_2- Verläufe aus, im Gegensatz zu Complamininjektionen (Keuth u. Razeghi). Es kommt sogar zum Abfall der pO_2- Werte.

Das bedeutet, daß beim Aspirationssyndrom durch $NaHCO_3$- Injektion eine verbesserte Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe nicht erzielt werden kann, wohl aber- wie Fall 1 zeigt - durch hohes Sauerstoffangebot in der Atem-

luft. Steht doch bei der Aspiration nicht wie beim Verbrauchsabfall die hypoxische Hypoventilation, sondern die respiratorische Verteilungsstörung durch Obturation (Festbestandteile des Aspirates) im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens.

Deutlich wird dies - pars pro toto - bei Fall 1 (s. .) sichtbar. Durch hohes O_2- Angebot in der Atemluft (88 Vol. %) konnten relativ günstige pO_2 - Werte erzielt werden.

Nach Injektion von Natriumbicarbonat kommt es nicht zum weiteren Anstieg der Werte, sondern sogar zum Abfall (wohl Manipulationsbeeinträchtigung) (Abb. 4).

Vorbehaltlich der kleinen Fallzahl könnte aus den Ergebnissen, nämlich aus dem Verhalten von pO_2 und pCO_2 nach Natriumbicarbonatinjektion, eventuell sogar eine Möglichkeit zur Differentialdiagnostik zwischen Membransyndrom und Aspiration abgeleitet werden. Dies wäre besonders im Falle der feinverteilten, diffusen Aspiration wichtig, deren klinische und röntgenologische Abgrenzung vom Membransyndrom oft sehr schwierig ist, wobei aber von Diagnose und Wahl des richtigen therapeutischen Weges das Überleben abhängen kann.

IV. Zusammenfassung

An Hand von blutgasanalytischen Untersuchungen (pH, pCO_2, BE) und klinischer Beobachtung wurde in einer ersten Untersuchungsserie (12 Früh- bezw. Neugeborene) die Wirkung von NaCl- freiem Rheomacrodex, einem niedermolekularen Dextran, auf Kinder mit Membransyndrom (i. RDS) untersucht. Die zugrunde gelegte Frage, ob beim Membransyndrom möglicherweise Schock und Störung der Mikrozirkulation durch Erythrocyten- und Thrombocytenaggregationen (Sludge) eine wesentliche Rolle spielen, muß verneint werden. Es konnte weder eine akute Besserung, noch ein günstiger Einfluß auf den Gesamtverlauf beobachtet werden.

Unsere Vorstellungen über die Pathogenese des Membransyndroms und die zentrale Bedeutung der asphyktischen, pulmonalen Zirkulationsstörung wurden in einer weiteren Untersuchungsserie (7 Frühgeborene, lo Versuche) durch die fast schlagartige Wirkung von $NaHCO_3$, die durch pO_2- Anstiege und steile pCO_2- stürze im Aortenblut belegt wurde, erneut bestätigt. Dabei wurde auf Sicherung des steady state oder eine Verschlechterungstendenz vor Injektion und auf frühe und engmaschige Verfolgung der Werte nach Injektion besonderer Wert gelegt. Daneben wurde hiermit auch bewiesen, daß nicht nur Trispuffer, sondern auch $NaHCO_3$ einen " spezifischen " pulmonal- vasculären Effekt ausübt. Gleichzeitig wurde hiermit auch der theoretische Vorwurf, die Hyperkapnie werde durch Bicarbonatzufuhr verstärkt, für das Anwendungsgebiet Membransyndrom widerlegt.

Wie erwartet, blieb diese $NaHCO_3$- Wirkung beim Aspirations-

syndrom aus, bei dem pathogenetisch die respiratorische Verteilungsstörung durch Obstruktion im Mittelpunkt steht. Bei vier Kindern wurde zumindest der pO_2 nicht günstig beeinflußt.

V. Literatur

1. Astrup, P., K. Jørgensen, O. Siggaard- Andersen, and K. Engel : Zit. in O. Siggaard- Andersen : The acid- base status of the blood. 3. Ed. Kopenhagen : Munksgaard 1965.

2. Chu, J., J.A. Clements, E.K. Cotton, M.H. Klaus, A.Y. Sweet, and W.H. Tooley : Neonatal pulmonary ischemia. I. Clinical and physiological studies. Pediatrics 4o, 7o9 (1967).

3. Clark, L.C. : Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. 2, 41 (1956).

4. Emmrich, P., B.- K. Jüngst und W. Appel : Verweildauer und renale Ausscheidung niedermolekularer Dextrane bei Neugeborenen und Säuglingen. Ztschr. Kinderheilk. 1o6, 298 (1969).

5. Gruber, U.F. und C. Burri : Tierexperimentelle Untersuchungen mit Plasmaexpandern. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 13 (Infusionstherapie), Springer Verlag 1966, 214.

6. Gupta, J. M., G.W. Dahlenburg, and J.A. Davis : Changes in blood gas tensions following administration of amine buffer THAM to infants with respiratory distress syndrome. Arch. Dis. Childh. 42, 416 (1967).

7. Hathaway, W.E., M.M. Hull, and G. Pechet : Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Pediatrics 43, 233 (1969).

8. Kabus, K., W. Schenk und W. Künzer : Atemnotsyndrom und Blutgerinnungsaktivität. Ztschr. Kinderheilk. 105, 55 (1969).

9. Keuth, U. : Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik Bd. 16, Springerverlag 1965.

10. Keuth, U. : Natriumbicarbonat- Glucose- Infusion beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. 92, 248 (1967).

11. Keuth, U. : Therapie des Membransyndroms beim Früh- und Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 116, 598 (1968).

12. Keuth, U. : Ätiologie und Pathogenese des Membransyndroms. Gegenwärtiger Stand der Erkenntnisse. Pädiat. u. Pädol. 4, 29 (1968).

13. Keuth, U. u. H. Razeghi : Der Effekt von Complamin auf den arteriellen pO_2 beim Membransyndrom und beim Aspirationssyndrom der Früh- und Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 117, 81 (1969).

14. Koch, G. u. H. Wendel : Zur Frage der Gewinnung von arteriellem Blut in der Neugeborenenperiode. Erfahrungen bei 121 Verweilkathetern der A. umbilicalis. Mschr. Kinderheilk. 115, 82 (1967).

15. Koch, G. and H. Wendel : Adjustment of arterial blood gases and acid base balance in the normal newborn infant during the first week of life. Biol. Neonat. 12 : 136 (1968).

16. Lang, V.O. : Infusionsbehandlung der schweren Intoxikation im Kleinkindesalter. Münch. Med. Wschr. 109, 1910 (1967).

17. Martin, C., G.B. Bildstein et J.Y. Beaurieux : Interêt de la thérapeutique rhéologique dans la détress néonatale. Pédiatrie 22, 805 (1967).

18. Orzalesi, M.M., M. Mendicini, G. Bucci, A. Scalamandrè, and P.G. Vignoni : Arterial oxygen studies in premature newborns with and without mild respiratory disorders. Arch. Dis. Childh. 42, 174 (1967).

19. Russell, G., and E.K. Cotton : Effekts of sodium bicarbonate by rapid injection and of oxygen in high concentration in respiratory distress syndrome of the newborn. Pediatrics 41, 1063 (1968).

20. Sinclair, J.C., K. Engel, and W.A. Silverman : Early correction of hypoxemia and acidemia in infants of low birth weight : a controlled trial of oxygen breathing, rapid alkali infusion, and assisted ventilation. Pediatrics 42, 565 (1968).

21. Weippl, G. : Die Beurteilung des Säure- Base- Haushaltes bei Frühgeborenen. Pädiat. Prax. 4, 523 (1965).

22. Wenner, J., u. L. Braun : Der Einfluß der Alkalitherapie auf Atmung und Säurebilanz des Neugeborenen mit idiopathischem Atemnotsyndrom. Pädiat. u. Pädol. 3, 237 (1967).

Herrn Professor Dr. U. Keuth sage ich für Unterweisung und Überlassung des Themas meinen besten Dank.

Mein Dank gilt auch allen Schwestern der Frühgeborenenstation für ihre verständnisvolle und geduldige Unterstützung !

Lebenslauf

Am 1.6.1935 wurde ich in Stuttgart geboren, wo ich auch die Volksschule besuchte. Nach Gymnasialbildung in Nürtingen bestand ich 1955 das Abitur.

Im Sommersemester 1956 begann ich mein Medizinstudium in Tübingen, das ich nach insgesamt 11 Semestern im Dezember 1961 mit dem Staatsexamen abgeschlossen habe.

Die zweijährige Medizinalassistentenzeit leistete ich in den Fächern Chirurgie, Innere und Gynäkologie/ Geburtshilfe an verschiedenen Häusern ab.

Nach meiner Approbation am 15.1.1964 war ich zweieinhalb Jahre als Assistent bei Herrn Professor Dr. Schempp, chirurgische Abteilung des Diakonissenhauses Stuttgart, tätig.

Seit dem 1.8.1966 bin ich Assistenzarzt in der Landeskinderklinik Neunkirchen - Kohlhof / Saar bei Herrn Professor Dr. J. B. Mayer.